

Ateş ve Nedeni Bilinmeyen Ateş

Yusuf Ziya Demiroğlu
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tarihçe

- **Hipokrat** ateşi ve hastalıklarla ilişkisini şöyle tanımlamıştır; bazı ateşler devamlıdır, bazıları gündüz olur ve gece azalır, bazıları da gece olur, gündüz azalır. Gün aşırı, 3 günde bir, 4 günde bir olan ateşler; 5 gün, 7 gün ve 9 gün ateşleri vardır. En ağır, ciddi, belalı ve ölümcül hastalıklar devamlı ateş yaparlar.
- **Susruta (M.S. 5. yy)- Hint tıbbı** : Ateşin şifalı bitki, sihir ve dua ile tedavisinden bahsetmiştir

Tarihçe

- **Ebu Bekir Muhammed b. Zekeriya Razi (865-925)** : Ateşin bir hastalık olmayıp bedenin hastalıkla mücadelesi sonucu oluştuğunu ifade etmiş ve tedavisinde hastanın ılık suya batırılmış çarşaflara sarılmasını önermiştir.
- **Thomas Sydenham (1624-1689)**: ateşin, ağrının vücudun hastalıkla savaşının sonucu olduğunu ileri sürmüştür.
- **Salerno (İtalya) hekimleri** ateşli hastalara soğan gibi soğutucu, vücudu soğuk olanlara ise biber gibi ısıtıcı, yakıcı gıdalar yedirmiştir.

Tarihçe

- **Laplace ve Lavoisier (18. yy);** canlı varlıklarda ısı üretimi vücut metabolizmasının sonucudur.
- **Claude Bernard (1813-1878);** ısı kaybı sinir sistemi tarafından düzenlenir.

VÜCUT ISISININ DÜZENLENMESİ

Termoregülasyon

1- Endotermi: Endojen üretilen ısı, endojen düzenleme mekanizmaları ile korunur. Yüksek bir metabolik durumdur. Çevre ısısına göre yüksek olmalı ve belirli sınırlara bağımlı kalmalıdır.

Homeotermi tanımı metabolizması hızlı olan türlerdeki ısı düzenleme kalıbını ifade eder. Böylesine türlerde vücut ısısındaki günlük, ya da mevsimlik döngüsel değişiklikler, çok büyük değişimler gösteren çevre ısısına karşın dar bir sınır içerisinde düzenlenir.

VÜCUT ISISININ DÜZENLENMESİ

Aktif oldukları dönemde homeotermik olan kimi hayvanların, kış döneminde vücut ısılarında ve metabolizmalarındaki bir düşüşle ortaya çıkan laterji haline **hibernasyon** (kış uykusu) adı verilir.

2-Ektotermi: Vücut ısının çevre ısına bağlı değişmesidir. Kimi hayvan türlerinde vücut ısı, çevre ısına bağlı olarak büyük değişiklikler gösterir, Bu türlerde otonomik ısı düzenlemesi yoktur. Böyle türlerin ısı düzenlemesi kalıbına **poikilotermi** adı verilir.

Neden termoregülasyon gerekli ?

- 1- Proteinlerin ısıya dirençleri
- 2- Enzimatik reaksiyonların hızı ısıya bağımlı
- 3- MSS'nin işlevinin gelişimi ve sürdürülebilirliği

Bir hücrenin ısısı $> 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ olduğunda hücre membranları tahrip olur.

VÜCUT ISISININ DÜZENLENMESİ

- Sinir sisteminin dış çevreden ve derin vücut dokularından gelen ısıyla ilgili bilgileri algılama ve bir araya getirme yeteneği ile ilgili

Termoreseptörler (sensörler)

1- Derideki termoreseptörler;

- soğuğa duyarlı ; epidermiste yada hemen altında
- ısıya duyarlı; dermisin derin bölgelerinde

2- İç sensörler; özefagus, mide, karın içi büyük venlerde (vücut öz ısını)

3- MSS'deki sensörler

VÜCUT ISISININ DÜZENLENMESİ

- Periferdeki ısı değişiklikleri periferik termoreseptörler, vücut öz ısısındaki değişiklikler MSS'deki (santral) termoreseptörler aracılığıyla MSS'de **Hipotalamus**'ta bir araya getirilerek gereksinime göre termoejektörler harekete geçirilir.

VÜCUT ISISININ DÜZENLENMESİ

SET-POINT

- Klasik olarak vücut ısısının organizma tarafından ayarlanabilir, düzenlenmiş bir ısı düzeyi

Balance-POINT (denge noktası)

Tartışma; set-point kullanıldığında termoeфекtörlerin tek bir plana göre işgördüklerinin anlaşıldığı oysa anatomik olarak farklı termoeфекtörler işlevlerini birbirlerinden bağımsız yerine getirmektedir. Bu yüzden Set-point yerine Balance-point

VÜCUT ISISININ DÜZENLENMESİ

- PO/AH set-point üzerinde ısıtıldığında ısı kaybını harekete geçiren yanıtlarda (solunum sayısında artma, terleme, deride vazodilatasyon, periferi soğutmayla ilgili davranışlar) artış olmaktadır.
- PO/AH bölge, septum ve diensefalon boyunca yerleşmiş nöronların %70'i ısıya duyarsız, %20'si sıcaklığa duyarlı, geri kalanlar soğuğa duyarlı
- Termoregülasyonda en önemli bölge PO/AH olmasına karşın alt beyin sapı, retiküler formasyon, spinal kord ve sempatik ganglionlara uzanan nöral yapılarda denetimde rol oynar.

VÜCUT ISISININ DÜZENLENMESİ

Isı üretimi

Isı yitimi



VÜCUT ISISININ DÜZENLENMESİ

Isı üretimi



```
graph TD; A[Isı üretimi] --> B[Zorunlu]; A --> C[Seçimli];
```

Zorunlu

- Biyokimyasal reaksiyonlar (Besinlerden alınan enerjinin ATP'ye dönüşmesi, mitokondride glikoliz

Destekleyiciler;

- Tiroid hormonları,
- Adrenal katekolaminler
- Glukokortikoidler
- İnsülin

Seçimli

- Gereksinim halinde iskelet kaslarında ve kahverengi yağ dokusu

VÜCUT ISISININ DÜZENLENMESİ

Isı yitimi

- **Kondüksiyon;** ısıнын fiziksel temas halinde bulunan nesneler arasındaki ısı aktarımıdır. Derinin daha soğuk yüzeyle teması sonrası oluşan ısı kaybıdır.
- **Radyasyon;** Temas gerekmeden, ısı kızılötesi elektromagnetik dalgalarla aktarılır. (Isı kaybının %60'ı)
- **Evoparasyon;** (Buharlaşıma, terleme); çevre ısısının vücut ısısına yakın olduğu koşullarda (ısı kaybının 1/4'ü)
- **Konveksiyon ;** Vücut çevresindeki hava tabakası ısındıkça yükselir ve daha soğuk bir hava tabakasıyla yer değiştirir.

Vücut ısı nereden ölçülmeli?

- Yoğun bakımdaki ateşli hastalar için klavuz önerileri

En güvenilir

Pulmoner arter/mesane/özefagus/rektal prob

Kabul edilebilir

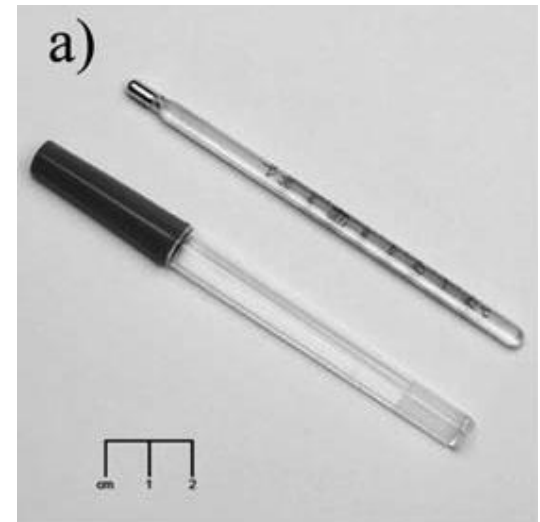
Oral/timpanik

Az güvenilir

Temporal arter / Aksiller / kimyasal

Isı Ölçümü-termometreler-1

- Carl Reinhold August Wunderlich (1815-1877)
- Civalı cam termometre 1852 (Aitkin)
- **Civalı cam termometreler**
 - noninvaziv, yüzyılı aşkın kullanımda
 - oral ölçüm için 4 dk
 - koltukaltı için 5-10 dk
 - rektal ölçüm 3 dk



Isı Ölçümü-termometreler-2

Elektronik termometreler

- Oral yol ve rektal yol için 1dk, koltukaltı için 2dk



Isı Ölçümü-termometreler-3

Kızıl ötesi kulak termometreleri

- Timpanik zardan yayılan kızılötesi ışınımı ölçme temeline dayanmaktadır. Birkaç saniye içinde okuma yapması avantajıdır.



Kulak termometresi

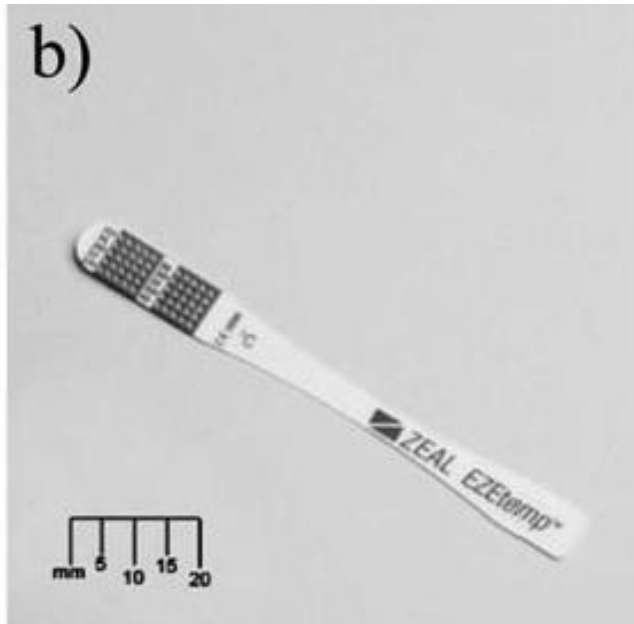


Kızıl ötesi alın termometresi

Isı Ölçümü-termometreler-4

Tek kullanımlık plastik termometreler

- Esnek bir plastik şerit üzerinde yerleştirilmiş 50 benekten ibarettir, her bir benek 2 organik kimyasal ile bir boyanın kombinasyonunu içerir. Benekler belli ısılarda renk değiştirirler.



Normal vücut ısısı-1

1935-1999 yapılan çalışmaların derlemesi

- Oral ısı 33.2-38.2 ° C
- Rektal ısı 34.4-37.8 ° C
- Timpanik ısı 35.4-37.8 ° C
- Koltukaltı ısı 35.5-37.0 ° C

❖ Oral vücut ısısı sabah erken saatlerinde (04.00-06.00) 37.2 ° C, akşama doğru (16.00-18.00) 37.7 ° C'ye yükselerek değişir.

❖ $C = \frac{5}{9} \times (F - 32)$

$F = C \times 1.8 + 32$

Normal vücut ısısı-2

- Hipotalamus ısısı pratik olarak aort kanı ısısı ile aynıdır. Klinik olarak kulak zarı ve özefagus ısıları aort kanı ısısına en yakın ısılardır.
- Aort ısısından;
Oral ısı 0.25°C daha düşüktür,
Rektal ısı ise 0.5°C daha yüksektir
Koltukaltı ısısı ise 0.9°C daha düşüktür.

Normal vücut ısısı-3

- Kadınlarda ovulasyondan 2 hf öncesine kadar vücut öz ısıları düşüktür, ovulasyonla 0.5-1°C artar ve mens görünceye dek bu düzeyde kalır.
- **Habitüel hipertermi sendromu**; genç kadınlarda, menstrüel döngünün 2. yarısında vücut ısısının 37.2-38 °C olduğu, insominia, müphem ağrılar ve baş ağrıları ve barsak sorunlarıyla giden bir sendrom. Bu sendromun bilinen bir hastalık tablosuyla ilişkisi yoktur.

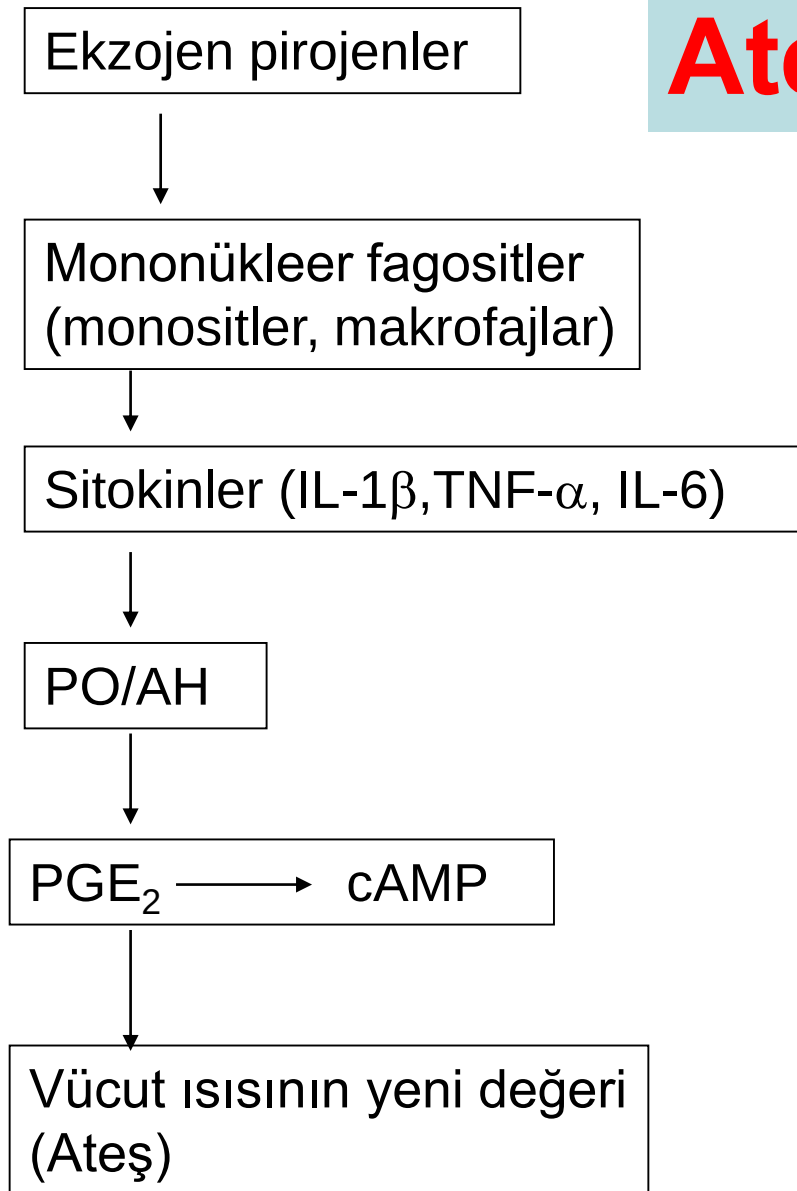
Ateş-Tanım

- Çok hücreli organizmaların, kendileri için patojen ya da yabancı, canlı ya da cansız maddelerin işgallerine karşı geliştirdikleri, kısmen savunmayla ilişkili yanıtların bir parçası olarak, sıklıkla ancak zorunlu olmaksızın, vücut öz ısılarının yükselmesi durumudur.

Febril yanıt-tanım

- Hastalık durumuna karşı organizmanın verdiği karmaşık bir tepkime olup vücut ısısında sitokin kaynaklı bir artış, akut faz reaktanlarının ortaya çıkışı ve çeşitli fizyolojik, endokrinolojik ve immunolojik sistemlerin aktivasyonu ile özellenir.

Ateş-patogenez



Ekzojen pirojenler-1

- Virüsler
- Bakteriler;
 - GN (tüm m.o, endotoksinler, peptidoglikanlar(PG), lipopolisakkaritler (LPS))
 - GP (PG'lar, LPS'ler, lipoteikoik asit, ekzotoksinler, enterotoksinler, eritrojenik toksinler, grup B polisakkaritler)
- Mikobakteriler (tüm m.o, PG'lar, poliskakkaritler, lipoarabinomannan)
- Funguslar (tüm maya, kapsül polisakkaritleri, proteinleri)

Ekzojen pirojenler-2

- Antijenler (serum sığır albumini, BCG)
- Enflamatuar ajanlar (astbest, silika, vb.)
- Bitki lektinleri (fitohemaglutinin, vb)
- İlaçlar (sentetik immunoadjuvanlar, alkoloidlerden üretilmiş anti-tümör ilaçlar, opiatlar, vb)

Konak kaynaklı

- Antijen-antikor kompleksleri
- Kimi androjenik steroid metabolitleri
- Ürat kristalleri
- Enflamatuar safra asitleri
- Aktive olmuş kompleman komponentleri
- Lenfositlerin kimi ürünleri

Endojen pirojenler

- IL-1 α , IL-1 β
- TNF- α , TNF- β
- IL-6
- CNF (ciliary neurotrophic factor)

TLR; Toll benzeri reseptörler; doğal bağışıklık sisteminin, Fagositozla ilişkisi olmaksızın proenflamatuvar aktivasyon yollarının sinyalleycisi olan kalıp tanıma reseptörleridir. Çeşitli doku ve hücrelerin yüzeyinde bulunur.

LPS'ler TLR-4'ün ligandı, GP bakterilerin PG ve Lipoteikoik asitleri ise TLR-2'nin ligandıdır.

Ateş-Patogenez

- Pirojen sitokinlerin etkilerini PO/AH alandaki nöron demetlerini çevreleyen zengin bir damar ağı üzerine yaptığı gösterilmiştir. (*organum vasculorum lamina terminalis* (**OVLT**))
- OVLT kuramı
- Vagus kuramı
- Kan-beyin engeli kuramı
- Transport kuramı

Ateşin fizyolojik etkileri

- Bazal metabolizmada artış
- KC metabolizmasında artış
- Günlük sıvı ihtiyacında artış
- Kalp atım hızında artış
- Solunum hızında artış
- Oksijen tüketiminde artış

Ateşin fizyolojik etkileri

- Vücut ısısındaki her 1 C artış için nabız 10-20 atım/dakika artar.
- Ateşin değişik biçimlerde seyri, belirli enfeksiyon hastanısında yol gösterici olabilir. Örneğin pnömonide 24-48 saat içinde en yüksek seviyeye çıkarken, tifoda en yüksek seviyeye 1 haftada ulaşır.
- İleri yaşlarda ciddi enfeksiyonlar da bile ateş görülmeyebilir.

Ateşin yararları

- Fagositozu ve nötrofil migrasyonunu artırır.
- T hücre proliferasyonunda artışa neden olur
- IL-1'in immun düzenleyici etkilerini artırır
- İnterferon aktivitesinde artışa neden olur
- B hücrelerinin antikor üretimini artırır.

Yüksek ateş sırasında antibiyotikler daha etkindir. Sepsisli hastalarda hipotermi kötü prognoz göstergesidir

Ateşin yararları



Julius Wagner-Jauregg (in black jacket) watching the transfusion of blood from a patient with malaria to a patient with neurosyphilis, to trigger fever. This approach won Wagner-Jauregg the 1927 Nobel Prize in Physiology or Medicine. ◆

1917 yılında sifilize bağlı paralizi gelişen 9 hastaya sıtmalı hasta kanı verilmiş. 3 hasta iyileşmiş.

Ateşin düşmesi

- Periferik vazodilatasyon
- Terleme
- Davranışsal etkiler
- Sıcaklığın normale dönüşü de çeşitlidir. Yüksek giderken 12-24 saat içinde bol terleme ile 37 C'nin altına düşerse “kriz” adını alır. Daha yavaş biçimde 5-10 gün içinde ateşin normale dönmesi ise “lisis” adını alır.

Hipertermi

- Vücut ısısında, hipotalamustaki belirlenmiş vücut ısısı değişmeksizin, pirojenik sitokinlerin doğrudan sorumlu olmadığı ve standart antipiretiklerin etkisiz kaldığı durumları tanımlar
- Sıcak çarpması
- Malign hipertermi
- Nöropelptik malign sendrom
- Seratonin sendromu
- Hipertiroidi
- Feokromositoma
- İlaça bağlı hipertermi

Hipotermi

Derin vücut ısısının 35°C veya düşük olmasıdır.

Başlıca nedenleri:

- Alkol (özellikle yaşlılarda)
- Hipotroidizm
- MI
- Siroz
- Soğuğa maruz kalma
- Hipotalamus patolojileri v.s.
- Sepsis

Ateş ne zaman düşürülmeli?

- Ateş oksijen ihtiyacını arttırdığından kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, nörolojik hastalığı ve metabolik durumu bozulmuş hastalarda semptomatik tedavi edilmelidir.
- 40°C üzerinde
38-40 °C
- Febril konvülzyona eğilimli çocuklar (<3 yaş)
- Gebeler
- Yaşlılar
- Kardiyak, pulmoner,renal ve serebral hst

Ateş nasıl düşürülür ?

- Antipiretik ilaçlar (aspirin, indometasin, asetaminofen vb)

Hipertermi sendromlarında tedavi

Sıcak çarpması durumunda;

- Buzlu soğuk su içerisine hastayı sokmak,
- Buz torbaları kullanmak
- Islak sünger ya da çarşaflar kullanmak (suyun ısısı 29.5-30 C olması tercih edilmeli ve işlem sırasında fan yardımı ile hava akımı oluşturulmalı)
- Soğuk intravenöz solüsyonlar kullanmak
- İntraperitoneal diyaliz uygulamak

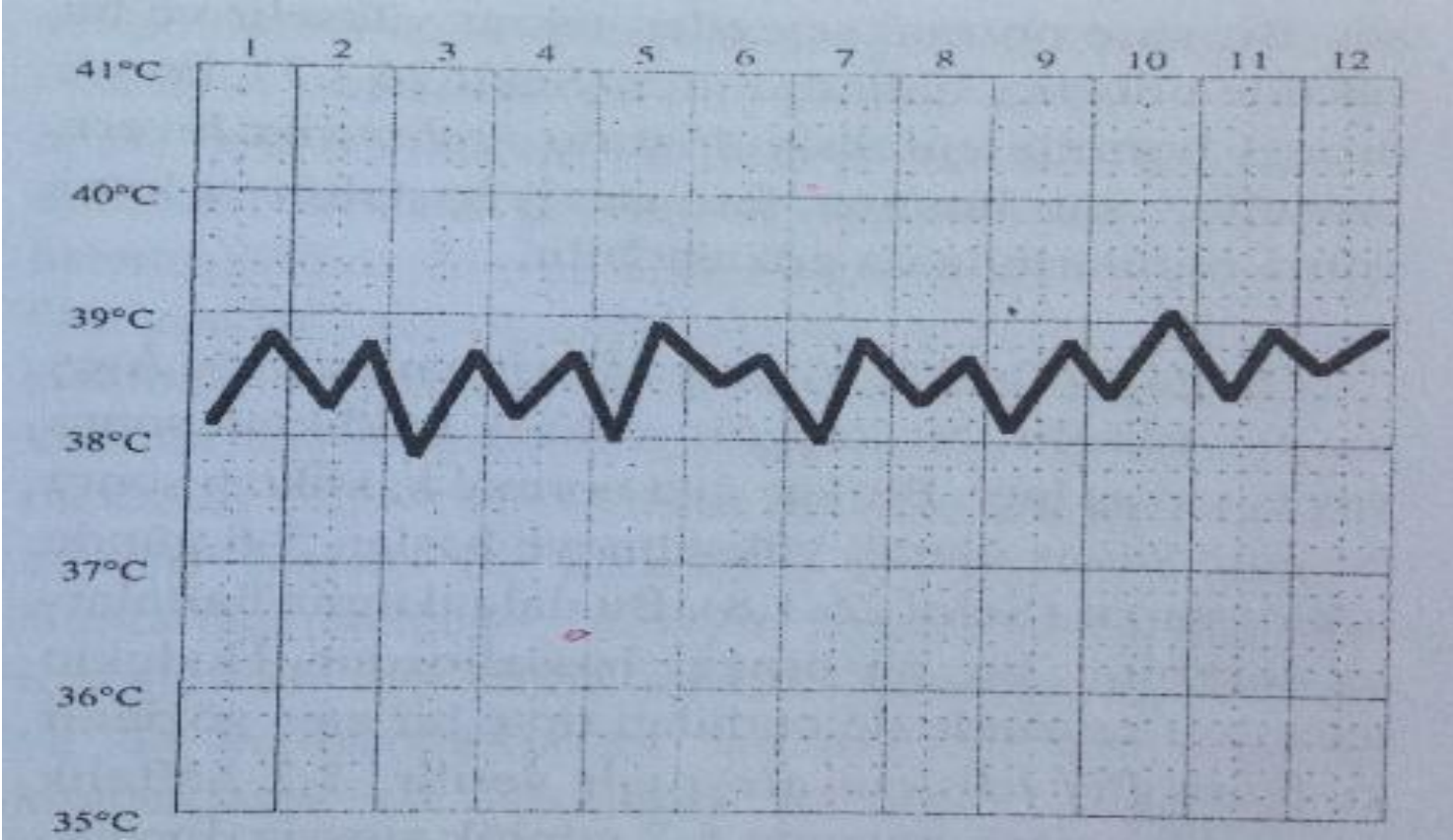
Endojen antipiretikler

- Arginin-vazopresin
- ACTH
- α -MSH
- Kortikotropin releasing faktör (CRF)

Ateşin 41°C'yi geçmesini önler

ATEŞ ŞEKİLLERİ

A-Düzenli ateş (Febris continua): vücut sıcaklığı sürekli olarak 38.3°C üzerindedir. Günlük sıcaklık farkı $0.5\text{-}1^{\circ}\text{C}$ arasındadır.

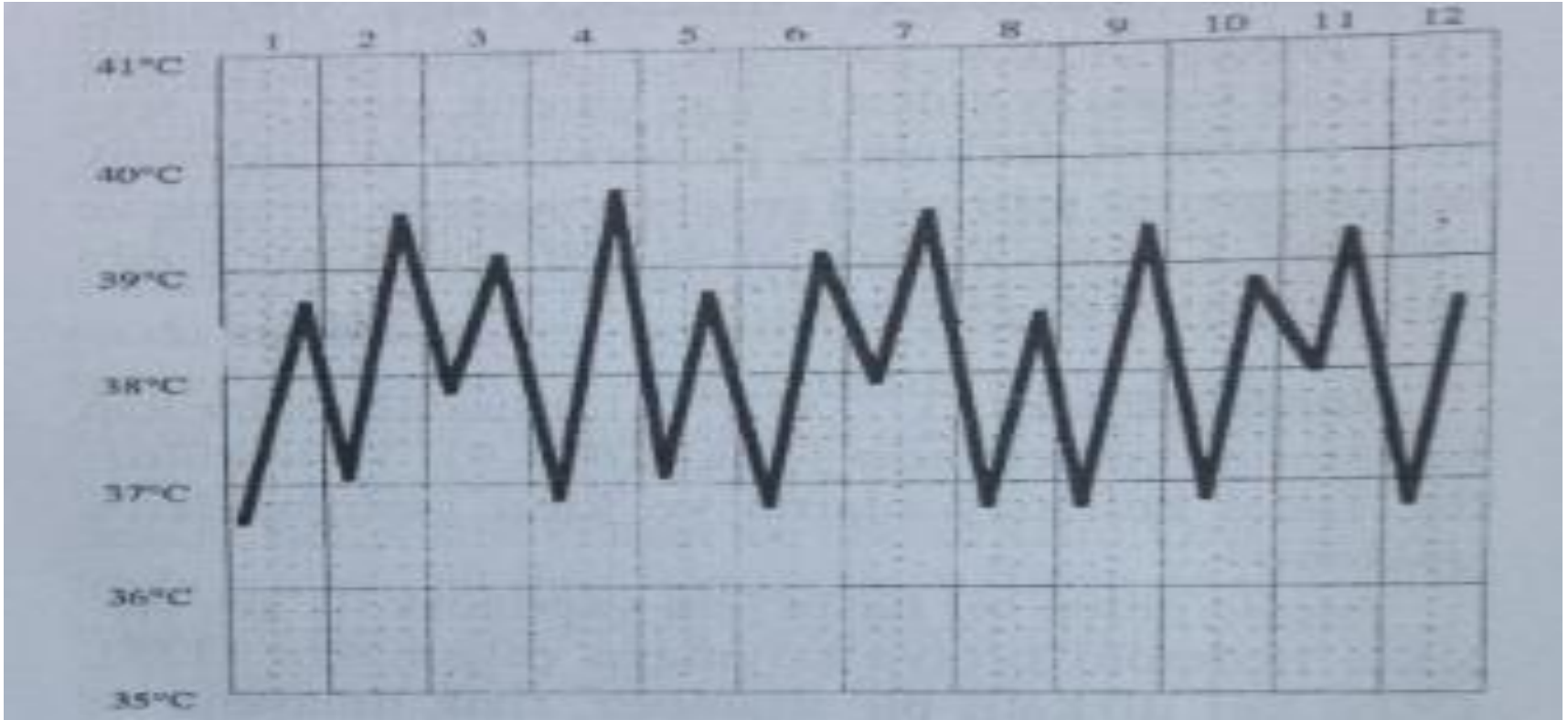


B-Düzensiz ateş: çeşitli tipleri vardır.

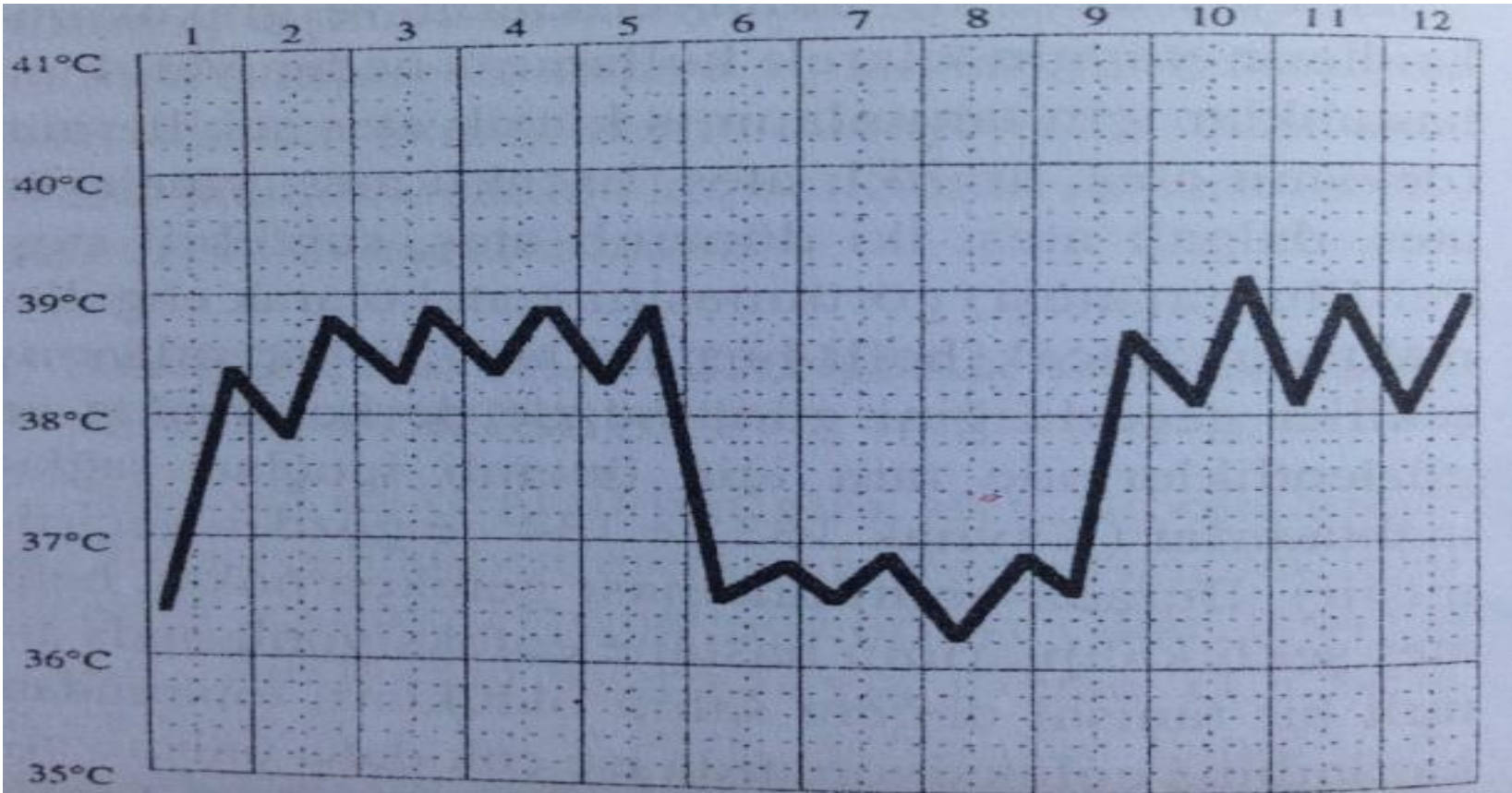
1-Febris remittent: vücut sıcaklığı sürekli olarak 38.3°C 'nin üzerindedir. Ancak günlük sıcaklık farkı 1°C 'den fazladır.



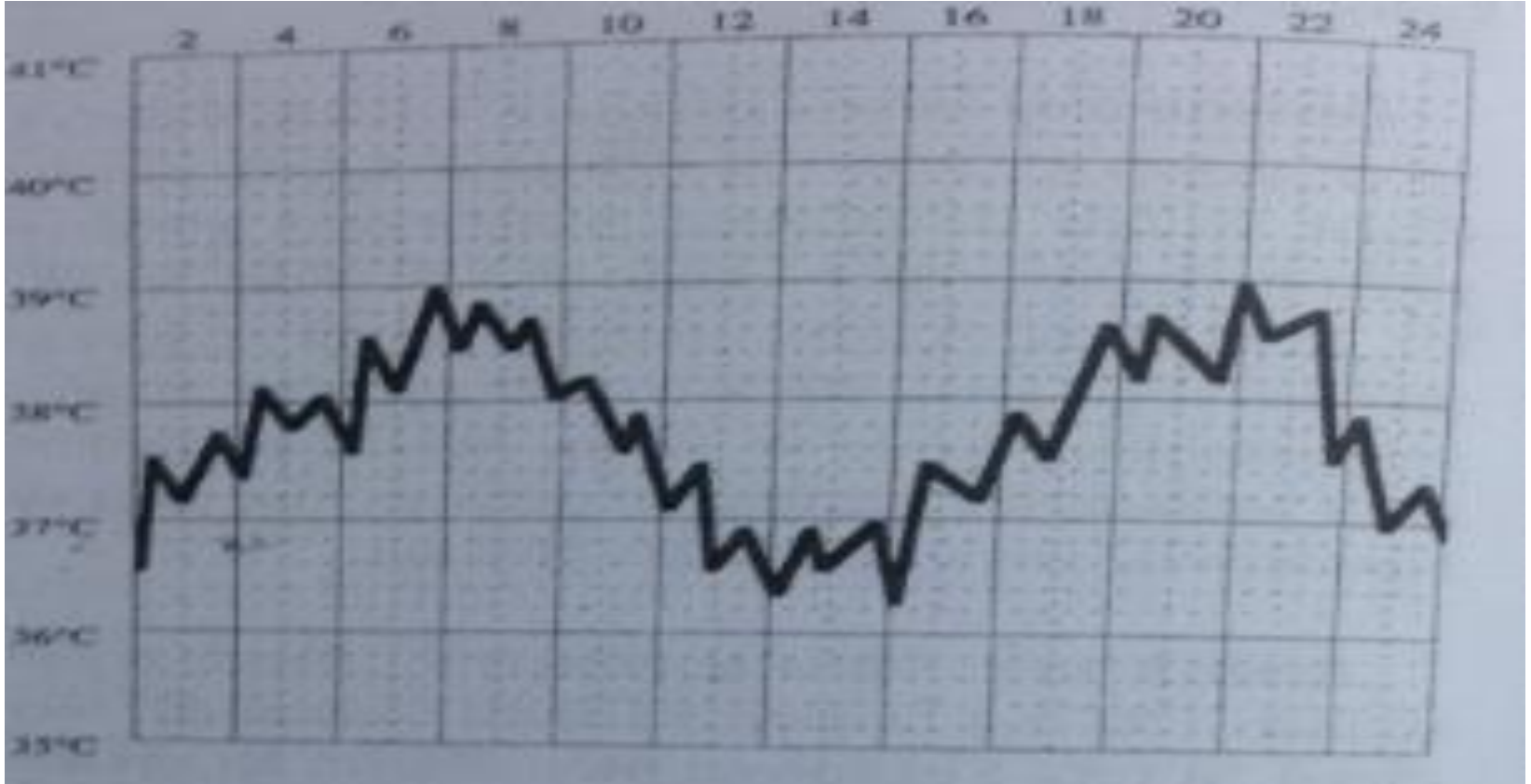
- **2-Febris intermittent:** vücut sıcaklığı gün içinde normal değerlere iner ve tekrar 38.3°C 'nin üzerine çıkar. Septik ateşte denir. Sıtma ateşi böyledir.



3-Febris rekurens: ateş birdenbire 38.3°C nin üzerine çıkar 3-5 gün böyle seyrederek ve yine birdenbire düşer ve 3-5 gün süren ateşsiz dönemler olur. *Borellia recurensis* ateşi böyledir.



4-Febris undulans: Ateş yavaş yavaş yükselir, 5-6 günde en yüksek düzeye ulaşır. Sonra yavaş yavaş düşer. Bir süre normal seyrettikten sonra yine yavaş yavaş yükselir. Bu biçimde aylarca dalgalar çizerek sürer gider. Tipik olarak bruselloz da görülür.



Nedeni Bilinmeyen Ateş (NBA-FUO)

Klasik NBA (1961, Petersdorf ve Beeson)

- En az 3 hf devam eden
- 38,3 °C (101 F) 'den yüksek ateş
- 1 hf hastanede yatırılarak araştırılmasına karşın tanı konulamaması

Modifiye NBA (1991, Durack ve Street)

- 38,3 °C'yi geçen ateş yüksekliği,
- Ateş süresinin 3 haftadan uzun sürmesi
- 3 poliklinik muayenesi veya hastanede 3 gün yatarak araştırılmasına karşın tanısı konulamayan

Nozokomiyal NBA

- 38,3 °C üzerinde ateş atakları
- 2 günlük kültür sonuçlarını da içerecek şekilde 3 günlük gerekli araştırmalara karşın bulunamaması

Nötropenik NBA

- Perifer nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ altında ya da 1-2 gün içerisinde $500/\text{mm}^3$ altına düşmesi beklenen hastalarda
- $38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ üzerinde ateş ataklarının saptanması
- ateş nedeninin 2 günlük kültür sonuçlarını da içerecek şekilde 3 günlük gerekli araştırmalara karşın bulunamaması

HIV varlığında NBA

- HIV (+) hastalarda
- Hst 3 günden fazla ya da hst dışında 4 hf. dan fazla süre ile ateşin olması,
- değişik ölçümlerde 38,3 °C üzerinde ateş ataklarının saptanması
- ateş nedeninin 2 günlük kültür sonuçlarını da içerecek şekilde 3 günlük gerekli araştırmalara karşın bulunamaması

NBA nedenleri

1. İnfeksiyonlar
2. Neoplazmlar
3. Kollegen-vasküler/inflamatuvar/romatik hastalıklar
4. Diğerleri
5. Tanı konulamayan

Yurt dışı serilerde NBA nedenleri

Çalışmacı	Yıllar	Olgu s.	İnfeksiyon	Neoplazm	Kollajen-vasküler	Diğerleri	Tanısız
Petersdorf ve Beeson (5)	1952-57	100	36	19	13	25	7
Howard ve ark (8)	1969-76	100	37	31	19	8	5
Larson ve ark (9)	1970-80	105	30	31	16	10	12
Knockert ve ark (10)	1980-89	199	23	7	22	26	22
Zhai Yong-zhi ve ark. (11)	2009-10	215	42,3	6,5	32,1	10,7	8,4
Bosilkovski (12)	2006-12	123	41,5	8,9	22,8	9,7	17,1
Zenon T(13)	1999-2005	144	22,9	9,7	26,4	15,3	25,7
Shoji ve ark. (14)	1986-92	80	54	9	16	4	17

Yurt içi Serilerde NBA nedenleri

Çalışmacı	Yıllar	Olgu s.	İnfeksiyon	Neoplaz.	Kollajen-vasküler	Diğerleri	Tanısız
Çalangu ve ark. (15)	1976-83	70	64	12	10	10	4
Çalangu ve ark. (16)	1989	40	52,5	20	17,5	5	5
Ergönül ve (17)	1993-99	80	52	18	13	6	11
Sipahi ve ark. (18)	1990-2006	857	47	14,7	15,9	6,1	16,1
Çayıröz ve ark. (19)	2009-2015	306	55,2	10,8	6,9	12,7	14,4
Ayaşlıoğlu ve ark.(20)	1998	38	29	8	42	8	13

NBA nedeni infeksiyonlar

Tüberküloz

Bruselloz

Endokardit

İntra-abdominal abseler

Tifo

Sıtma

Pnömoni

Piyelonefrit

Pelvik inflamatuvar Hastalık

Enfeksiyöz mononükleoz

Dental abseler

Atipik pnömoni

Sinüzit

CMV

Visseral layişmanyoz

NBA nedeni olabilen Neoplazmlar

Maling neoplazmlar	Bening neoplazmlar
• Hodgkin hastalığı	• Atriyal miksoma
• Non-Hodgkin lenfoma	• Renal anjiomyolipom
• Lösemiler	
• Malign Histiositoz	
• Renal hücreli karsinom	
• Hepatoma	
• Kolon Kanseri	
• Pankreas kanseri	
• Sarkomlar	
• İmmunoblastik lenfadenopati	

NBA nedeni olabilen kollagen-vasküler/ inflamatuvar hastalıklar

• Erişkin Still Hastalığı	• Wegener granulomatozu
• SLE	• Mikst konnektif doku hastalığı
• Polimiyaljia Romatika	• Behçet Hastalığı
• Poliarteritis Nodosa	• Dermatomyozit
• Temporal arteritis	
• Romatoid artrit	
• Takayasu arteriti	

Erişkin Still Hastalığı

- 4 kardinal bulgu; yüksek ateş, deri döküntüsü, artrit ve lökositoz
- 1897'de Sir Frederic George Still (22 çocuk)
- 1971'de Eric Bywaters
- Görülme sıklığı 1-10/1000000, kadınlarda daha sık
- Olguların $\frac{3}{4}$ 'ü 16-35 yaş
- Ateş, genellikle üşüme-titremlikle yükselir, gün içinde 39°C ye ulaşır, N'e döner.
- Cilt döküntüsü somon veya pembe makuler döküntülerdir, ateşle belirginleşir, gnl. ekstremitelerin proksimalinde ve gövdede, % 15 boyun ve yüzde

	Sıklık (%)
Ateş ≥ 39 °C	82-100
Çocuklukta atak	10-15
Artralji	95-100
Artrit	72-100
Deri döküntüsü	77-100
Boğaz ağrısı veya farenjit	35-92
Miyalji	38-84
LAP/splenomegali	35-71
Plörit veya perikardit	20-25
Lökositoz ≥ 10.000 mm ³	89-94
PMNL $\geq$ %80	83-88
Anemi ≤ 10 g/100 ml	50-75
Anormal KCFT	43-76

Erişkin Still Hastalığı

Yamaguchi ve ark.

Majör kriterler

- Ateş $\geq 39^{\circ}\text{C}$; 1 hf veya daha uzun
- Artralji ; 2 hf ve daha uzun
- Cilt döküntüsü; ateşle birlikte makulopapüler , kaşıntısız, somon-pembe renkli
- Lökositoz ≥ 10.000

Fautrel ve ark.

Major kriterler

- Pik yapan ateş $\geq 39^{\circ}\text{C}$
- Artralji
- Geçici eritem
- Farenjit
- Nötrofil $\geq \%80$
- Glikolize ferritin oranı $\leq \%20$

Erişkin Still Hastalığı

Yamaguchi ve ark.

Minör kriterler

- Farenjit veya boğaz ağrısı
- LAP ve/veya splenomegali
- KCFT yüksekliği
- RF veya ANA negatifliği

Fautrel ve ark.

Minör kriterler

- Tipik cilt döküntüsü
- Lökositoz $\geq 10.000/\text{mm}^3$

Erişkin Still Hastalığı

Yamaguchi ve ark.

Dışlama kriteri

- Enfeksiyonun olmayışı
özellikle ; sepsis ve EBV
- Malignite olmayışı;
özellikle lenfoma
- İnflamatuvar hastalıkların
yokluğu ; özellikle PAN

Fautrel ve ark.

Dışlama kriteri

Yok

Erişkin Still Hastalığı

Yamaguchi ve ark.

Tanı

- 2'si majör en az 5 kriter ve dışlama kriterlerinin olmayışı
- Duyarlılık %96,2
- Özgüllük %92,1

Fautrel ve ark.

Tanı

- 4 majör kriter veya 3 majör 2 minör kriter
- Duyarlılık %80,6
- Özgüllük % 98,5

Erişkin Still Hastalığı

Hiperferritinemi

- Ferritin yüksekliği makrofaj aktivasyon göstergesi
- Yamaguchi ve ark.; 2/3 hastada N'in 4 katı yüksek (80-200 ng/ml)
- Normalde ferritinin yarıdan fazlası glikolize halde
- Çoğu inflamatuvar olayda ferritinin glikolize olma oranı %20-50

ESH'da glikolize ferritin oranı $\leq$ %20

- Duyarlılık %78, özgüllük %64

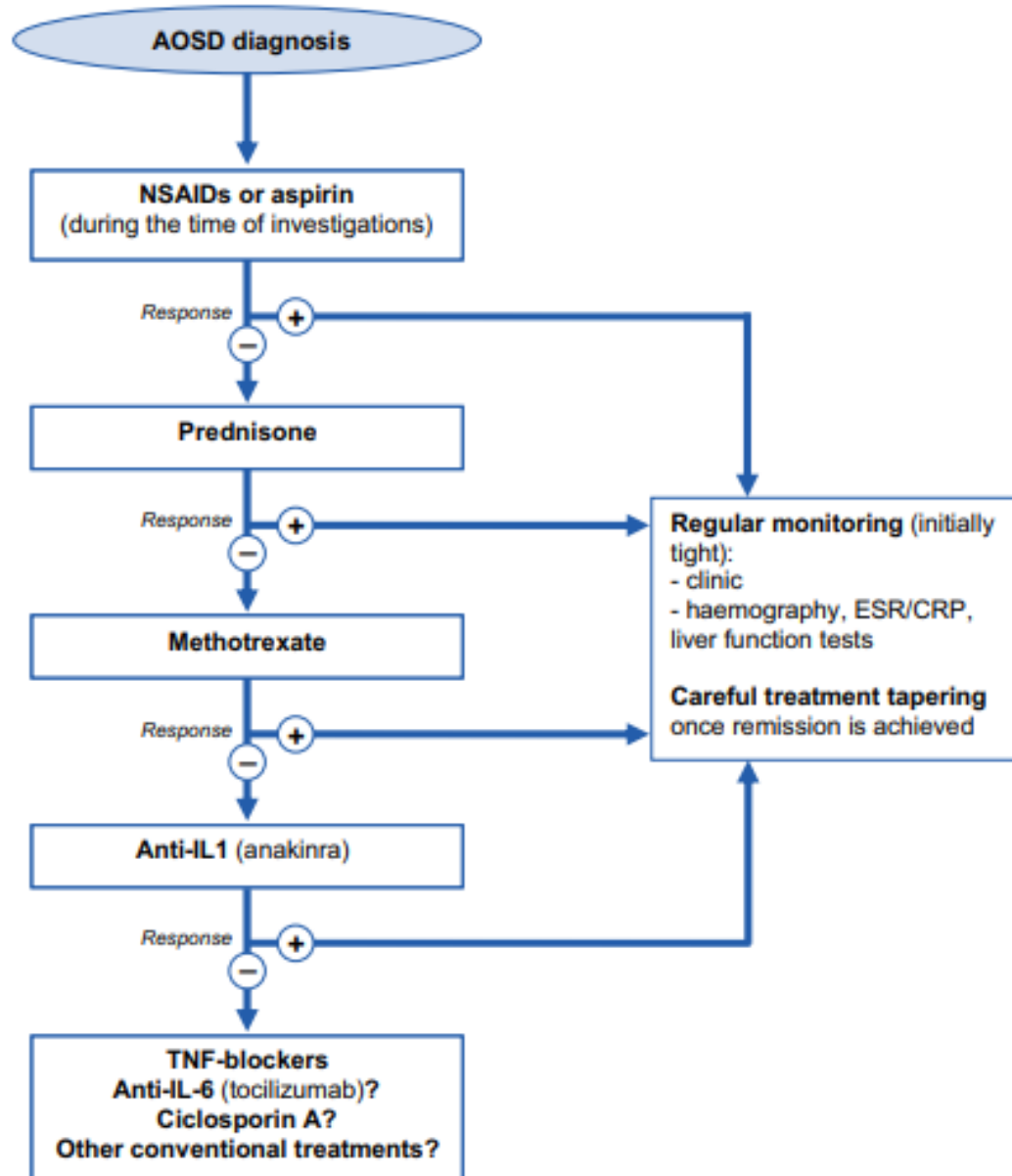
Hiperferritinemi + GF $\leq$ %20

- Duyarlılık %67, özgüllük %84

Erişkin Still Hastalığı



Erişkin Still Hastalığı-tedavi



NBA Serilerinde “Diğerleri” Başlığında toplanan hastalıklar

• Subakut tiroidit	• Granulomatöz hepatit
• Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF)	• İnflamatuvar barsak hst.
• Sarkoidoz	• İlaç ateşi
• Gut	
• Fabry Hastalığı	
• Hipertrigliseritemi (tip V)	
• Siklik nötropeni	

Subakut tiroidit (SAT)

- Subakut nonsüpüratif, granülomatöz, dev hücreli, De Quervain tiroiditi, migratuar tiroidit
- Sıklıkla viral ÜS YE sonrası (kabakulak, kızamık, Cocksackie, influenza, EBV, HIV ve adenovirüsler) genellikle 2-8hf önce
- Genç erişkin ve orta yaşlarda daha sık
- İnsidansı 4,9/100000
- Kadınlarda erkeklere göre 3,5-4 kat yüksek

Subakut tiroidit (SAT)

- Tiroid lojunda yutkunmakla artan, kulağa vuran ağrı, hassasiyet
- Ateş
- Hipertiroidi semptomları
- Hastalığın seyri tirotoksikoz-ötiroidi-hipotiroidi-ötiroidi (tirotoksikoz 3-6 hf sürer)
- ESR, CRP yüksek, sT3 ve sT4 yüksek, RAIU düşüktür. Tiroglobulin yüksektir.
- Tanı için USG yeterlidir, USG bulguları iyi tanımlanmıştır. Çoğu zaman sintigrafi gerekmez.

İlaç ateşine neden olabilen ilaçlar

Kardiovasküler	• Alfametildopa • Kinidin	• Prokainamid • Hidralazin	• Nifedipin • Oksprenolol
Antimikrobiyal	• Penislin G • Ampisilin • Metisilin • Kloksasilin • Sefalotin • Sefamandol • Sefapirin	• Tetrasiklin • Linkomisin • Sulfonamid • TMP-SXT • Streptomisin • Vankomisin	• Kolistin • İzoniazid • Paraaminosalisilik asit • Nitrofurantion • Mebendazol
Antineoplastik	• Bleomisin • Daunorubisin • Prokarbazin	• Sitarabin • Streptozosin • 6-merkaptopurin	• L-Asparaginaz • Klorambusil • Hidroksiüre
MSS ilaçları	• Difenilhidantoin • Karbamazepn • Klorpromazin • Nomifensin	• Haloperidol • Triamteren • Benztropin • Thioridazin	• Trifluoperazin • Amfetamin • Liserjik asit
Anti-inflamatuar	• İbuprofen	• Tolmetin	• Aspirin
Diğerleri	• İodide • Simetidin • Levamizol • Metklopramid	• Klofibrat • Allopurinol • Folat • Prostaglandin E2	• Ritodrin • İnterferon • Propiltiyourasil

Tanısal yaklaşım

Akılda tutulması gerekenler

- 1- Genellikle sık görülen, bilinen hastalığın atipik formda ortaya çıkmasıdır.
- 2- Hileli ateş?
- 3- İlaç ateşi ?
- 4- Genel durum bozulmuyorsa enfeksiyon dışı nedenleri daha çok düşün
- 5- Tanı konulamazsa da %50 olguda ateş düşer
- 6- Genel durum bozulmadıkça ampirik tedavilerden kaçın

Öykü ve fizik muayene

- Ateş ölçümleri, ateşin seyri
- Olası bir enfeksiyonlu ile temas
- Aldığı ilaçlar, alkol / uyuşturucu bağımlılığı
- Transfüzyonlar
- Cerrahi girişim öyküsü
- Hastanın mesleği
- Seyahat öyküsü
- Böcek/sinek sokma öyküsü
- Doğadaki uğraşları
- Hayvanlarla temas
- Çiğ süt, taze peynir tüketimi
- Cinsel davranış özellikleri

Öykü ve fizik muayene

- İlk muayenede patoloji saptanmaması FM'nin değerini azaltmaz.
- FM sıklıkla (ör: hf 2 kez) tekrarlanmalı
- FM'de yeni ortaya çıkabilecek deri, göz dibi belirtileri, organomegaliler, kitleler, yeni üfürüm, trınak değışiklikleri ip ucu olabilir.
- Göz, KBB ve jinekoloji konsültasyonları

Olası ip uçları-1

Yaş

Tanısız kalma ; Çocuklarda (<18) %40
> 65 yaş %5

Çocuklarda ;

NBA ve eklem ağrısı; Konnektif doku hst, lösemi ve endokardit
Still hst çocuklarda ve genç erişkinlerde önemli sıklıkta ve
lenfoma daha az ama önemli

Yaşlılarda;

Hematolojik malignite ve solid tümörler daha sık
Temporal arterit ve Polimyaljia romatika sık
Temporal arteritte halsizlik ve letarji dışında bulgu olmayabilir

Olası ip uçları-anamnez-1

Medication or exposure
to toxic substances

Drug fever
Fume fever

History of tick bite

Relapsing fever
Lyme disease

Contact with animals
or birds

Psittacosis
Leptospirosis
Brucellosis
Toxoplasmosis
Bartonellosis
Coxiella infection
Rat-bite fever

Olası ip uçları-anamnez-2

Recent history of stroke	Culture-negative endocarditis Takayasu arteritis Polyarteritis nodosa
Cough with sputum production	Tuberculosis Coxiella infection Psittacosis Typhoid Lung cancer Acute rheumatic fever
Visual disturbance or eye pain	Temporal arteritis Culture-negative endocarditis Brain abscess Takayasu arteritis

Olası ip uçları-anamnez-3

Complaint of fatigue	Carcinoma
	Lymphoma
	Cytomegalovirus infection
	Typhoid
	Systemic lupus erythematosus
	Rheumatoid arthritis
	Toxoplasmosis
Abdominal pain	Polyarteritis nodosa
	Familial Mediterranean fever
	Relapsing fever
Complaint of back pain	Brucellosis
	Culture-negative endocarditis
Complaint of neck pain	Subacute thyroiditis
	Adult Still's disease
	Temporal arteritis (angle of jaw)
	Mastoiditis
	Septic jugular phlebitis

Olası ip uçları-anamnez-4

Complaint of myalgia	Trichinosis Culture-negative endocarditis Polyarteritis nodosa Rheumatoid arthritis Familial Mediterranean fever Polymyositis
Complaint of headache	Relapsing fever Rat-bite fever Chronic meningoencephalitis Malaria Brucellosis CNS malignancy
Cognitive function slowing/confusion	Sarcoid meningitis Tuberculous meningitis Vertebral osteomyelitis Cryptococcal meningitis Carcinomatous meningitis CNS malignancy Brucellosis Typhoid HIV infection

Olası ip uçları- Fizik muayene

Muayene bulgusu	Düşündürdüğü Tanı
Sinüslerde yada mastoidde hassasiyet	Sinüzit
Temporal arterde hassasiyet yada nodülerite	Temporal arterit
Dişlerde hassasiyet	Periapikal diş absesi
Fundoskopide Choroidal tüberkül	TB, Sarkoidoz, Sifiliz
Fundoskopide Roth's spot	Endokardit
Büyümüş hassas tiroid	Tiroidit
Kalpte üfürüm	Endokardit
Splenomegali	Lenfoma, endokardit, Layşmanyoz
Lenfadenopati	Lenfoma, TB, HIV

Muayene bulgusu	Düşündürdüğü Tanı
Perirektal hassasiyet ve fluktans	Perirektal abse
Rektal muayenede prostatic hassasiyet	Prostatit yada prostat absesi
Genital muayenede testiküler nodül	Poliarteritis nodosa
Genital muayenede epididimal nodül	TB, Sarkoidoz
Baldır kasları üzerinde hassasiyet	DVT
Peteşi,splinter hemoraji, subkutan nodüller veya clubbing	Endokardit , osteomyelit
Basınç yerlerinde ülser yada ayak parmaklarında tutulum	Endokardit, vaskülit
Lenfadenopati	Lenfoma, TB, HIV

Olası ipuçları

Ateş paterni

- Ondülan ateş; bruselloz, Hodgkin lenfoma
- Gün aşırı ateş; *P. vivax* ve *P. ovale*
- Üç günde bir ateş: *P. falciparum*

Rölatif bradikardi

- Tifo
- Bruselloz
- Lejyoner hst.
- TB

Tanısal işlemler

1.Aşama

- Tam kan sayımı (lökosit formülü ile)
- Sedimentasyon
- Tam idrar
- Rutin biyokimya (KCFT ve serum proteinlerini kapsayan)
- Kan, idrar, balgam kültürü
- ASO, CRP, RF
- PA AC grf
- Brusella STA
- *Gruber-Widal*
- *Kalın damla*
- *Batın USG*
- *Ekokardiografi*

Tanısal işlemler

2.Aşama

- Tiroid fonksiyon testleri,
- ANA, dsDNA, gerektiğinde diğer otoantikolar
- Immunglobulinler ve kompleman düzeyleri
- Anti-HIV ve hepatit markerları, TORCH, VDRL
- Soğuk aglutininler, leptospiroz MAT testi
- Diş, KBB, Kadın-doğum ve Romatoloji konsültasyonları
- Vit B12, folik asit, ferritin, demir, SDBK
- PPD, mide açlık suyunda ve idrarda ARB
- İdrarda Bence-Jones proteini, Tümör markerları, **GGK**
- Sakroiliak eklem, TL grf
- Batın-toraks BT, kraniyel BT, Paranasal BT
- Kemik iliği aspirasyonu

Tanısal işlemler

3.Aşama

- Tüm vücut sintigrafisi, kraniyel MR
- Üst endoskopi, kolonoskopi
- IVP
- Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
- KC biyopsisi
- Kemik iliği biyopsisi
- Lenf bezi biyopsisi
- Periton ve plevra biyopsisi
- LP, BOS incelemesi

Tanısal işlemler

4. Aşama

- Temporal arter biyopsisi
- Laparatomisi

Tanısal işlemler

PET/BT (F18-florodeoksiglikoz)

- 2000-2015 yılları, 712 NBA hasta 14 çalışmanın meta-analizi
- 446 hastada anormal bulgular (%43-84, ort %63,5)
- %48'inde son tanıya yönlendirmiş
- PET bulguları normal olanlarda tanıya ulaşma %36, anormal olanlarda % %83

Tanısal işlemler

214 NBA olgusunu içeren meta-analiz

FDG-PET

- Duyarlılık %83 [%95 (GA) 0,73-0,90],
- Özgüllük %58 (%95 GA 0,49-0,67)

FDG PET/BT (4 çalışmanın analizi)

- Duyarlılık %98 (%95 GA 0,936-0,998),
- Özgüllük %86 (%95-GA 0,750-0,934)

Tanısal işlemler

PET/BT

- NBA'de tanıya katkı % 16-89
- Vaskülitlerde; duyarlılık %77-100
- özgüllük %89-100
- Ga-67 sitrat ve lökosit işaretli sintigrafiye üstün
- Negatif öngörüsü oldukça yüksek

Tedavi yaklaşımları

- Antipiretik ?
- Antibiyotik?
- Anti-TB?
- Steroid ?

İp uçlarına göre bireysel olarak değerlendirilmeli
tedavi etmemenin bedelinin ağır olacağı kanısına
varılırsa

Tedavi yaklaşımları

Ampirik Antibiyotik;

Önerilmiyor. Olası endokarditi baskılayabilir, kür olmadan relapslara yol açabilir.

Ampirik TB ?

- Rifampisin ; bruselloz ve osteomyelit başta olmak üzere pek hst baskılar. Rifampin içermeyen TB tedavileri ?

Tedavi yaklaşımları

- **Steroid**; ateş ve döküntüyü maskeleyebilir. Hematolojik maligniteleri maskeleyebilir. Kuvvetle temporal arterit veya polimiyajia romatika düşünülüyorsa başlanmalı.

NBA prognoz

- Çoğu olguda tanı konulmazsa da ateş kendini sınırlar
- Tanı konulamayan olgularda mortalite %1-3

Bir çalışmada NBA ile izlenen 274 olgunun 131'i tanısız kalmış, 60 ay takip edilmiş* .

- %47,3'ü spontan remisyon
- Mortalite % 6,9

* [Mulders-Manders CM. Medicine \(Baltimore\).](#) 2018